

# 甲状腺腫を伴い、劇症1型糖尿病様の発症・経過を示した 非自己免疫性1型糖尿病1例

金崎 淑子<sup>1), 2)</sup>宮 恵子<sup>1), 2)</sup>長田 淳一<sup>1)</sup>

1) 徳島赤十字病院 総合診療科

2) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

## 要 旨

症例は19歳、男性。1週間前より全身倦怠、嘔気、口渇が出現し、近医を受診した。著明な高血糖（561mg/dl）を指摘され、当院に緊急入院した。意識は清明、血圧 133/88mmHg、脈拍 116/分、頸部に甲状腺腫（Ⅱ～Ⅲ度）あり。検査にて尿糖（3+）、ケトン体（3+）、血糖 572mg/dl、動脈血 pH 7.233、BE -19.5から糖尿病性ケトアシドーシスと診断し、生理食塩水輸液とインスリン持続静注を開始し、その後、強化インスリン療法に移行した。甲状腺腫の存在から、自己免疫性1型糖尿病を疑ったが、GAD抗体・ICAなどの膵島関連自己抗体は全て陰性であった。臨床経過と入院時HbA1c 7.8%、空腹時血中CPR 0.2ng/mlから劇症1型糖尿病の可能性も示唆されたが、尿中CPR 40.1μg/日（10日後再検で15.8μg/日）、グルカゴン負荷後の血中CPR 1.3ng/ml、膵外分泌酵素の上昇はなく、診断基準を満たさなかった。甲状腺関連自己抗体は全て陰性で、その後も内因性インスリン分泌能の回復はなく、境界例の急性発症非自己免疫性1型糖尿病と考えられた。

キーワード：劇症1型糖尿病、甲状腺腫

## はじめに

劇症1型糖尿病は、Imagawaらにより2000年に報告された、急速に膵β細胞が破壊されることによって生じる1型糖尿病の亜型である<sup>1)</sup>。発症時にインスリンは枯渇しており、自己抗体は陰性で、破壊機構としてウイルス感染とそれに伴う免疫反応の関与が想定されている<sup>2)</sup>。急速で激しい発症経過を呈し、診断・治療の遅れは重大な結果をもたらしかることから、プライマリーケアに関わる全ての医師が認識する必要がある疾患である。

2004年、日本糖尿病学会劇症1型糖尿病調査委員会により、劇症1型糖尿病を見落とさないためのスクリーニング基準と、他の疾患の疑いが残るものは可能な限り入らないようにするための診断基準が作成されている（表1）。しかしながら、最近、劇症1型糖尿病様の発症様式や臨床経過を示しながら、インスリン分泌の回復が認められたり、わずかの検査値の違いの

みで診断基準を完全には満たさない“周辺例”の非自己免疫性1型糖尿病も報告されるようになった<sup>3), 4)</sup>。

今回、我々は、前駆する腹部症状、感冒様症状の出現後に急激に糖尿病ケトアシドーシスに陥り、まさに劇症1型糖尿病様の発症・経過を示しながら診断基準を完全には満たさず、一方で、明らかな甲状腺腫を伴いながら自己免疫機序の関与を証明できない急性発症1型糖尿病を経験したので報告する。

## 症 例

患 者：19歳、男性。

主 訴：全身倦怠感、嘔気、口渇。

既往歴：特記事項なし。趣味・仕事とも運動量は多い。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1週間前から全身倦怠感、咽頭不快感が出現した。その後、嘔気、嘔吐、口渇、発熱も加わり、近医を受診した。血糖 561mg/dl、尿ケトン強陽性を指摘され、当院救急外来を受診した。

表1 劇症1型糖尿病スクリーニング基準と診断基準

【スクリーニング基準】

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る
2. 初診時の（随時）血糖値が $288\text{mg/dl}$  ( $16.0\text{mmol/l}$ ) 以上である

【診断基準】

下記1～3のすべての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトosisまたはケトアシドーシスに陥る（初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める）
2. 初診時の（随時）血糖値が $288\text{mg/dl}$  ( $16.0\text{mmol/l}$ ) 以上であり、かつHbA<sub>1c</sub> 値 $<8.5\%$ である
3. 発症時の尿中Cペプチド $<10\mu\text{g/day}$ 、または空腹時血清Cペプチド $<0.3\text{ng/ml}$  かつグルカゴン負荷後（または食後2時間）血清Cペプチド $<0.5\text{ng/ml}$  である

＜参考所見＞

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である
- B) ケトosisと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1～2週間の症例も存在する
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素（アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など）が上昇している
- D) 約70%の症例で上記道炎症状（発熱、咽頭痛など）、消化器症状（上腹部痛、悪心・嘔吐など）を認める
- E) 妊娠に関連して発症することがある

（日本糖尿病学会劇症1型糖尿病調査委員会，2004年）

入院時現症：意識は清明で、身長 174cm、体重 75kg、BMI  $24.8\text{g/m}^2$ であった。体温  $37.8^\circ\text{C}$ と微熱があり、血圧  $133/88\text{mmHg}$ 、脈拍 116/分・整、眼瞼結膜に貧血・黄疸なし。脱水のためかとも思われたが、軽度の眼球突出が見られた（左  $17\text{mm}$ /右  $16\text{mm}$ ）。頸部にリンパ節腫脹はなく、Ⅱ～Ⅲ度のびまん性甲状腺腫が認められた。胸部では、心音は純、肺胞音は正常、腹部は平坦・軟、圧痛はなく、腸蠕動音も正常であった。下腿浮腫、筋力低下はなく、アキレス腱反射は正常であった。

検査成績：入院時検査成績を表2、3に示す。尿検査では糖・ケトン体が強陽性で、血液化学では、血糖  $572\text{mg/dl}$ と著明な高血糖が認められた。動脈血ガス分析では、pH 7.23、PCO<sub>2</sub>  $19.5\text{mmHg}$ 、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>  $8.0\text{mmol/l}$ 、BE  $-16.7\text{mmol/l}$ と著明な代謝性アシドーシスを示しており、糖尿病性ケトアシドーシスと診断した。

糖代謝関連検査では、HbA<sub>1c</sub>は7.8%と、血糖値( $570\text{mg/dl}$ )に比して上昇は軽度であり、比較的短期間での血糖上昇と考えられた。翌朝血清CPR  $0.2\text{ng/ml}$ とインスリン分泌は著しく低下していた。甲状腺機能、副腎機能には明らかな異常はなく、GAD抗体、IA-2抗体、ICAなど膵島関連自己抗体はいずれも陰性であった。また、眼症状や甲状腺腫の存在から自己免疫性甲状腺疾患を疑ったが、甲状腺関連自己抗体はすべて陰性であった。HLA検査では1型糖尿病疾患感受

性に関連するDR4を保有していた。

頸部エコー（図1）では、内部が均一で軽度に腫大した甲状腺が確認されたが、腫瘍や血流の異常は認められなかった。腹部CT（図2）では、膵・肝などに異常所見は指摘できなかった。

臨床経過：糖尿病ケトアシドーシスと診断し、直ちに当院救命救急センターに入院した。入院後は生理食塩水輸液と速効型インスリンの持続静注にて高血糖、ケトアシドーシスに対処した。血糖値の変動と使用インスリン量の経過を図3に示す。第3病日には血糖、動脈血pHなどの改善が見られたため食事を開始し、強化インスリン療法に移行した。その後、インスリン用量調整を行い、インスリン 90U/日にて退院した。

糖尿病関連検査の推移を表4に示す。本例は感冒様症状に続いて急性発症した糖尿病であり、膵島関連抗体が全て陰性であったことから、当初、劇症1型糖尿病の可能性を考えた。実際、HbA<sub>1c</sub> 7.8%、空腹時血清CPR  $0.2\text{ng/ml}$ といった入院直後の値は劇症1型糖尿病の診断基準に合致した。しかし、尿中CPR  $40.1$ （2回目  $15.8$ ） $\mu\text{g/日}$ とやや高く、退院後に施行したグルカゴン負荷試験では負荷前  $0.8$ 、負荷後  $1.3\text{ng/ml}$ と診断基準（前 $<0.3$ ；後 $<0.5$ ）を満たさなかった。また、この間、血中膵外分泌酵素の上昇も見られなかった。

表 2 入院時検査成績(1)

検尿		血液化学		Elastase	206 U/L
蛋白	(1+)	T-bil	1.4 mg/dl	CRP	0.01 mg/dl
糖	(3+)	AST	23 U/L	PG	572 mg/dl
ケトン体	(3+)	ALT	30 U/L		
		$\gamma$ GTP	28 U/L	腎機能	
末梢血		LDH	250 U/L	(u) Alb	4.6 mg/gCr
Hb	17.3 g/dl	CK	497 U/L	Ccr	121 ml/min
RBC	$569 \times 10^4 / \mu\text{l}$	T-cho	221 mg/dl		
Ht	49.6 %	TG	331 mg/dl	動脈血ガス分析	
WBC	17,780 $/\mu\text{l}$	HDL-C	56 mg/dl	pH	7.233
neu	92.2 %	TP	8.6 g/dl	PaO <sub>2</sub>	110.1 mmHg
lym	4.4 %	BUN	16 mg/dl	PaCO <sub>2</sub>	19.5 mmHg
Plt	$24.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$	CRNN	0.87 mg/dl	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	8.0 mmol/l
		Na	141 mEq/l	BE	-16.7 mmol/l
血液凝固		K	4.0 mEq/l		
PT	13.1 sec	Cl	108 mEq/l	眼底所見	
APTT	22.5 sec	AMY	85 U/L	糖尿病性変化なし	
Fib	213 mg/dl	Lipase	48.5 U/L		

表 3 入院時検査成績(2)

糖代謝関連		Cortisol	12.6 $\mu\text{g/dl}$
HbA <sub>1c</sub>	7.8 %	Leptin	2.3 ng/ml
GA	31.4 %	Adiponectin	11.6 $\mu\text{g/ml}$
(s)CPR	0.2 ng/ml	自己抗体	
(u)CPR	40.1 $\mu\text{g/day}$	GAD 抗体	<1.3 U/ml
(入院8日目)		IA-2抗体	<0.4 U/ml
T-KBs	575 $\mu\text{mol/l}$	ICA	(-)
AcAc	163 $\mu\text{mol/l}$	Insulin 抗体	5.3 %
3-OH-BA	412 $\mu\text{mol/l}$	TRAb-human	<1.0 IU/L
内分泌		Tg 抗体	<0.3 U/ml
TSH	0.2 $\mu\text{U/ml}$	MCHA	< 1 : 100
free T <sub>3</sub>	1.6 pg/ml	HLA 型	
free T <sub>4</sub>	1.6 ng/dl	A 2 , A24, B35, B54, DR 4	

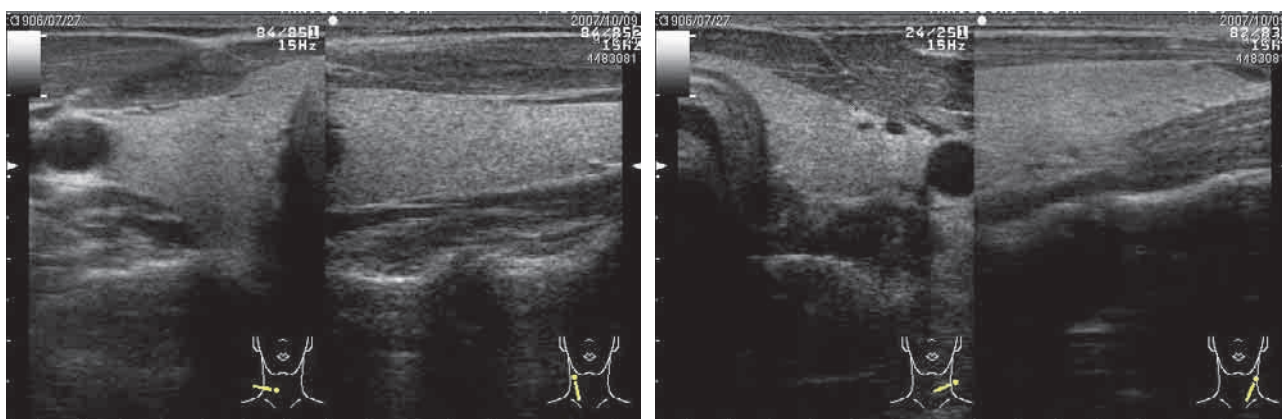


図 1 頸部超音波検査

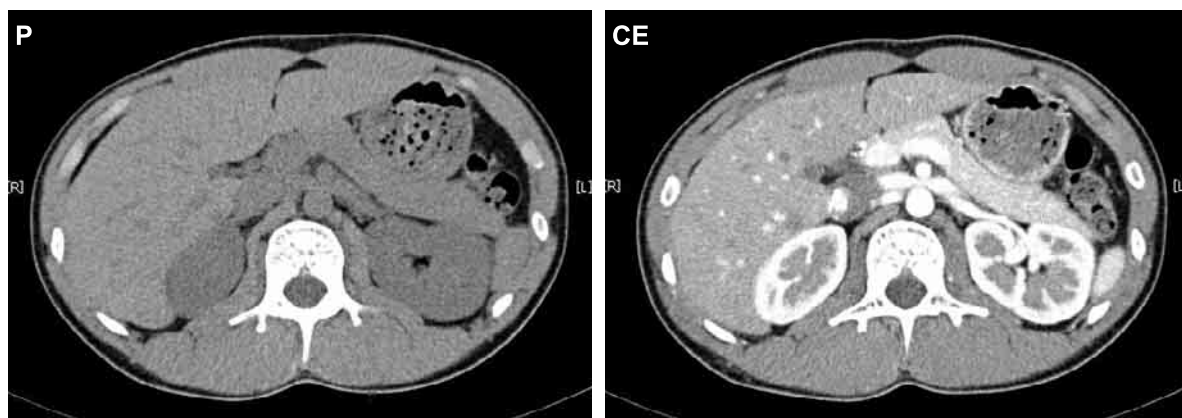


図2 腹部 CT 所見

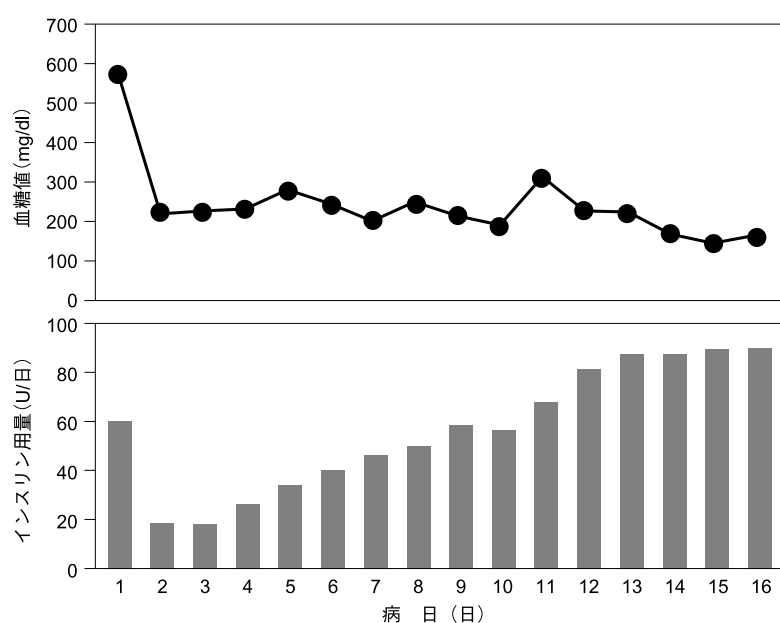


図3 入院後の血糖値とインスリン投与量の経過

表4 糖尿病関連検査の経過

検査項目	劇症1型 診断基準	2006年						2007年	
		7月8日	7月10日	7月12日	7月21日	8月1日	10月10日	4月10日	10月9日
HbA <sub>1c</sub> (%)	<8.5	7.8				8.2	6.1	6.8	6.2
GA (%)				31.4		22.7	22.7	17.3	18.2
(s)CPR (空腹時)	<0.3			0.2	0.3		0.8		
(随 時)	<0.5							0.6	0.3
(Gluc 負荷後)	<0.5						1.3		
(u)CPR (μg/ml)	<10		40.1		15.8				
S-Amy (U/L)	98%の症 例で上昇 あり	85			101				87
Lipase (U/L)		48.5							
Elastase (U/L)		206							

## 考 察

本例と劇症1型糖尿病、自己免疫性1型糖尿病患者の初診時所見の比較を表5に示す<sup>5)</sup>。本例は、初診時までの有症状期間が7日と短く、口渇、感冒症状、腹部症状が見られ、膵島関連抗体が陰性であった点は劇症1型糖尿病例と同様であった。しかし、血中CPRは一部のデータしか合致せず、尿中CPR・膵外分泌酵素については劇症1型糖尿病の特徴を満たしていない。HbA<sub>1c</sub>、初診時血糖値、動脈血pHなどは、劇症1型糖尿病と自己免疫性1型糖尿病の典型例のほぼ中間に位置する値であった。

本例は、感冒症状から約1週間でケトアシドーシスをきたし、劇症1型糖尿病様の発症様式を示したが、インスリン分泌能がわずかに残存し、膵外分泌酵素の上昇がないなど、劇症1型糖尿病の診断基準を満たさなかった。一方、甲状腺腫や軽度の眼球突出を伴っていたことから、自己免疫性1型糖尿病の急性発症の可能性も疑い検討したが、甲状腺関連・膵島関連自己抗体とも全て陰性であった。HLAでは、1型糖尿病・劇症1型糖尿病ともに疾患感受性遺伝子であるHLA-DR4を保有していたが<sup>6), 7)</sup>、現時点では自己免疫機序の関与は証明できていない。

最近、本例のように、劇症1型糖尿病様の発症様式や臨床経過を示しながら、インスリン分泌の回復が見られたり、わずかな違いで診断基準を完全には満たさない“周辺例”の非自己免疫性1型糖尿病が報告されている。田中らは、劇症1型糖尿病を強く疑わせるような発症形式を示しながら、インスリン分泌能が改善した2例を報告した<sup>3)</sup>。また、小川らは、スクリーニング基準や診断基準を完全には満たさないが、臨床像の類似した2例を報告している<sup>4)</sup>。劇症1型糖尿病の本来の概念定義では、インスリン分泌能低下は不可逆的とされており<sup>8)</sup>、その点で本例は劇症1型糖尿病と診断することはできない。しかし、本例のような“劇症1型”と“自己免疫性1型”の境界に位置するような症例が実際に存在することは、それぞれの1型糖尿病が必ずしも均一な病因・病態に基づくものではないことを示唆しており、1型糖尿病の病因・病態を解明する上で意義深い症例と考えられる。

## ま と め

甲状腺腫を伴い、劇症1型糖尿病様の発症・臨床経過を示した急性発症非自己免疫性1型糖尿病の稀な1例を報告した。劇症1型糖尿病を思わせる急激な発症・経過を示したが、インスリン分泌能がわずかに残

表5 劇症1型、自己免疫性1型糖尿病と本例の初診時所見の比較

項 目	劇症1型	自己免疫性1型	本 例
検討症例数(人)	161	137	
有症状期間(日)	4.4±3.1	36.4±25.1	7
口 渇(%)	93.7	93.3	あり
感冒様症状(%)	71.7	26.9	あり
腹部症状(%)	72.5	7.5	あり
意識レベル低下(%)	45.2	5.3	なし
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.4±0.9	12.2±2.2	7.8
尿中Cペプチド(μg/日)	4.3±4.0	21.0±14.8	40.0, 15.8
初診時血糖値(mg/dl)	800±360	434±212	572
動脈血pH	7.13±0.13	7.31±0.12	7.23
膵外分泌酵素の上昇(%)	98	39.5	なし
GAD抗体(陽性/陰性)	7/138	114/14	陰性
IA-2(陽性/陰性)	0/43	31/24	陰性
HLA型の特徴	妊娠関連発症 DR9 非妊娠関連発症 DR4	DR4, DR9(感受性) DR2(抵抗性)	DR4

存するなど劇症1型糖尿病の診断基準を満たさなかった。一方、甲状腺関連・膵島関連自己抗体とも全て陰性で、自己免疫機序の関与は証明できておらず、本例は「劇症1型」「自己免疫性1型」のいずれからでも境界域に位置する稀な1例と考えられた。

## 文 献

- 1) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J et al: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. N Engl J Med 342:301-307, 2000
- 2) 今川彰久, 花房俊昭: 劇症1型糖尿病の診断と治療. 医学のあゆみ 220:1163-1167, 2007
- 3) 田中剛史, 田中 崇, 勝木 顕, 他: インスリン分泌能の残存を見た劇症1型糖尿病類似2症例の検討. 糖尿病 48(Suppl 1): A49-A51, 2005
- 4) 小川 裕, 方波見卓行, 近藤朗彦, 他: 劇症1型糖尿病と診断した3例. 糖尿病 48(Suppl 1): A45-A47, 2005
- 5) 今川彰久, 花房俊昭: 1型糖尿病の新展開 病型・診断・治療 劇症1型糖尿病の診断と治療. プラクティス 23:401-405, 2006
- 6) 清水一紀, 牧野英一, 今川彰久, 他: 妊娠関連発症劇症1型糖尿病の臨床的特徴とHLA解析-劇症1型糖尿病調査研究委員会-. 糖尿病 49:755-760, 2006
- 7) 栗原 進, 栗田卓也, 大久保智子, 他: 劇症1型糖尿病7症例の臨床的および遺伝的検討. 糖尿病 48(Suppl 1): A33-A36, 2005
- 8) 山口日吉, 清野弘明, 三崎麻子, 他: 劇症1型糖尿病と考えられた症例のインスリン分泌能の経年的検討-7年間の前向き研究-. 糖尿病 46:211-215, 2003

---

## A Case with Non-Autoimmune Type 1 Diabetes Mellitus Complicated by Goiter in which the Manner of Onset and Course Resembled Those of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus

Eiji YAMAMOTO<sup>1)</sup>, Yasumi SHINTANI<sup>1), 2)</sup>, Naotsugu MURAKAMI<sup>1)</sup>,  
Sunao SHIMADA<sup>1)</sup>, Eri KONDO<sup>1)</sup>, Tomonori YOSHIDA<sup>1)</sup>,  
Yoshiko KANEZAKI<sup>1), 2)</sup>, Keiko MIYA<sup>1), 2)</sup>, Junichi NAGATA<sup>1)</sup>

1) Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 19-year-old male. Because general fatigue, nausea and thirst persisted for one week, he consulted a nearby clinic. Marked hyperglycemia (561 mg/dl) was detected, and he was urgently admitted to our hospital. He had clear consciousness, a blood pressure of 133/88 mmHg, a heart rate of 116/min and a goiter (degree II-III) in the neck. Laboratory test revealed the following results: urinary glucose (3+), ketone body (3+), blood glucose 572 mg/dl, arterial blood pH 7.233 and BE -19.5. On the basis of these findings, the patient was diagnosed as having diabetic ketoacidosis. Intravenous fluid therapy (using physiological saline) and continuous intravenous insulin infusion were started. The therapy was later switch to intensive insulin therapy. Because of the presence of goiter, autoimmune type 1 diabetes mellitus was suspected, but islet-related autoantibodies (GAD antibody, ICA, etc.) were all negative. In view of his clinical course, HbA<sub>1c</sub> upon admission (7.8%) and fasting blood C-peptide level (0.2 ng/ml), we considered the possibility of fulminant type 1 diabetes mellitus, but the criteria for diagnosis of this condition were not satisfied because urinary C-peptide was 40.1 μg/day (15.8 μg/day when tested again 10 days later), blood C-peptide after a glucagon load was 1.3 ng/ml and no elevation was seen in enzymes released from the pancreatic exocrine. Thyroid-related autoantibodies were all negative, and no recovery in endogenous insulin secretion was noted. This may be viewed as a borderline case between acute onset autoimmune type 1 diabetes mellitus, and fulminant one.

Key words: type 1 diabetes mellitus, goiter

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 13:65-71, 2008

---